

Clonazéпам (RIVOTRIL®) per os utilisé hors AMM (notamment dans la douleur, les troubles anxieux et du sommeil)

Pourquoi et comment arrêter ?

M E S S A G E S - C L E S

Indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du clonazéпам :

- Le clonazéпам (Rivotril®) est uniquement indiqué dans le traitement de l'épilepsie.
- Pour les patients traités hors AMM, il est recommandé de réévaluer la prise en charge thérapeutique et d'arrêter le traitement par clonazéпам.
- En effet, **le rapport bénéfice/risque du clonazéпам n'est établi ni dans le traitement de la douleur, ni dans les indications habituelles des autres benzodiazépines**, notamment l'anxiété et les troubles du sommeil.

Pourquoi faut-il arrêter d'utiliser le clonazéпам hors AMM ?

Arrêter le clonazéпам permet de supprimer les risques iatrogéniques qui ne sont pas compensés par des bénéfices établis : pharmacodépendance psychique et physique, altération de certaines fonctions cognitives (vigilance, mémoire, concentration), risque de chute (particulièrement chez le sujet âgé).

Comment préparer l'arrêt du clonazéпам ?

- Prévoir une consultation dédiée ;
- Evaluer la difficulté à arrêter (posologie élevée, traitement ancien, autres addictions, etc.) ;
- Prendre en charge des symptômes/troubles anxieux et/ou dépressifs associés ou sous-jacents ;
- Informer le patient des symptômes pouvant survenir pendant l'arrêt et de leur évolution ;
- Impliquer dans la démarche, si le patient le souhaite, son entourage ainsi que son pharmacien ;
- Programmer avec le patient un calendrier de décroissance posologique.

Comment arrêter le traitement par clonazéпам ?

- **Arrêter le traitement très progressivement**, particulièrement chez les utilisateurs au long cours ;
- Adapter le rythme de réduction de la dose à la situation de chaque patient (la durée du sevrage s'étend habituellement de 4 à 10 semaines) ;
- Accompagner régulièrement le patient (consultations dédiées, soutien psychologique), y compris pendant plusieurs mois après l'arrêt total du clonazéпам.

Renforcement des conditions de prescription et de délivrance du clonazéпам per os :

- Durée de **prescription limitée à 12 semaines** sur **ordonnance sécurisée**.
- **A compter du 15 mars 2012 : prescription initiale et renouvellement annuel réservés aux neurologues et aux pédiatres**, renouvellements intermédiaires par tout médecin.

Motivations du renforcement des conditions de prescription et de délivrance du clonazéпам per os :

- Abus, dépendance et usage détourné importants et croissants chez les toxicomanes ;
- Emergence d'un trafic reposant essentiellement sur la falsification d'ordonnances ;
- Utilisation très élevée et persistante dans des situations hors AMM où le rapport bénéfice/risque du clonazéпам n'est pas établi.

Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des formes orales du clonazépam (Rivotril®)

- Afin de favoriser le bon usage du clonazépam (Rivotril®) dans la seule indication clinique pour laquelle il a été montré un rapport bénéfice/risque positif (c'est-à-dire l'épilepsie) et de limiter son détournement, ses conditions de prescription et de délivrance sont sécurisées depuis le 7 septembre 2011 :
 - liste I,
 - durée de **prescription limitée à 12 semaines**¹,
 - prescription en toutes lettres sur **ordonnance sécurisée**^{2,3},
 - chevauchement interdit des prescriptions sauf mention expresse portée sur l'ordonnance,
 - copie de l'ordonnance conservée pendant 3 ans par le pharmacien.

Afin d'éviter toute interruption du traitement antiépileptique, le pharmacien peut délivrer la totalité du traitement sans que le patient soit obligé de présenter une ordonnance datant de moins de trois jours.

Ces mesures ne s'appliquent pas aux prescriptions exécutées dans les structures approvisionnées par une pharmacie à usage intérieur (PUI).

- **A compter du 15 mars 2012, la prescription initiale et le renouvellement annuel de Rivotril® seront réservés aux neurologues et aux pédiatres, y compris dans le cadre d'une hospitalisation.** Les renouvellements intermédiaires pourront être effectués par tout médecin. Cela implique que tout patient épileptique traité par clonazépam ait une ordonnance établie par un neurologue ou un pédiatre avant la date du 15 mars 2012 afin d'assurer la continuité du traitement.

La forme injectable n'est pas concernée par ces mesures.

Quel est le contexte de cette décision ?

Le clonazépam (Rivotril®), benzodiazépine à demi-vie longue (20 à 60 h), n'est indiqué par voie orale que dans le traitement de l'épilepsie soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique :

- dans le traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut ;
- dans le traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Malgré une information sur le bon usage du Rivotril® diffusée aux prescripteurs en 2008, sa très forte utilisation hors AMM dans des situations où le rapport bénéfice/risque n'est pas établi perdure. On observe par ailleurs un abus, une pharmacodépendance et un usage détourné importants et croissants chez les toxicomanes ainsi que l'émergence d'un trafic reposant essentiellement sur la falsification d'ordonnances.

¹ Arrêté du 12 octobre 2010 fixant la durée de prescription des médicaments contenant du clonazépam administrés par voie orale (JO du 19 octobre 2010)

² Ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999, prévoyant notamment que le support soit un papier filigrané comportant 2 carrés pré-imprimés en bas à droite pour indiquer le nombre de spécialités prescrites.

³ Arrêté du 24 août 2011 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de clonazépam administrés par voie orale (JO du 6 septembre 2011)

Quels sont les bénéfices de l'arrêt du clonazépam utilisé hors AMM ?

Arrêter le clonazépam permet de supprimer les risques iatrogéniques liés à son utilisation, notamment :

- un état de pharmacodépendance psychique et physique, qui peut survenir à dose thérapeutique et/ou chez des patients sans facteur de risque identifié. La survenue d'une pharmacodépendance est favorisée par :
 - un traitement au long cours,
 - l'existence d'une tolérance pharmacologique (nécessité d'augmenter régulièrement les posologies pour obtenir le même effet),
 - une posologie élevée,
 - des antécédents ou des dépendances associées, médicamenteuses ou non (notamment une dépendance alcoolique) ;
- un risque de chute lié aux effets sédatifs et myorelaxants, plus particulièrement chez le sujet âgé ;
- effets sur certaines fonctions cognitives : baisse de la vigilance, confusion, troubles de la mémoire, ...

Les données disponibles sur l'utilisation du clonazépam dans les situations hors AMM ne permettent pas d'établir que les bénéfices compensent les risques auxquels elle expose.

Quelles sont les modalités d'arrêt du clonazépam ?

Une demande de renouvellement de prescription doit être l'occasion d'envisager l'arrêt du traitement par clonazépam en prévoyant une **consultation dédiée** destinée à surmonter les difficultés éventuelles. Il convient de :

- Reprendre l'histoire du patient, **réévaluer sa prise en charge thérapeutique** et ses attentes pour aboutir à une décision partagée.
- **Anticiper les éventuelles difficultés à arrêter** le traitement dont les principales raisons sont :
 - une dose élevée et un traitement au long cours, qui augmentent le risque de syndrome de sevrage,
 - la prise d'autres psychotropes,
 - une détresse psychologique ou un autre trouble psychiatrique,
 - une tentative d'arrêt du clonazépam ayant échoué,
 - des antécédents ou des dépendances associées, médicamenteuses ou non (notamment une dépendance alcoolique),
 - la certitude du patient que le traitement lui est bénéfique.

L'évaluation du degré « d'attachement » au traitement peut s'appuyer sur l'échelle ECAB (Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines – voir annexe).

- **Prendre en charge les symptômes/troubles anxieux et/ou dépressifs associés ou sous-jacents** avant d'entreprendre l'arrêt du traitement par clonazépam.
- **Informé le patient :**
 - expliquer les bénéfices et les raisons d'arrêter le clonazépam ;
 - présenter l'ensemble des symptômes pouvant survenir pendant l'arrêt et leur évolution, en particulier le risque important de syndrome de sevrage en cas d'arrêt trop rapide ; il est important de le prévenir du caractère éventuellement inconfortable de cette phase afin qu'il ne soit pas tenté de reprendre du clonazépam en cas de signes de sevrage ;
 - énoncer les modalités d'arrêt du traitement de façon précise.
- **Impliquer** dans la démarche, si le patient le souhaite, son **entourage** et le cas échéant les professionnels qui le prennent en charge. Le médecin peut, avec l'accord du patient, informer son **pharmacien** de la stratégie d'arrêt mise en place.

Conduite du sevrage

- **Programmer avec le patient** la période d'arrêt et convenir d'un **calendrier de décroissance posologique** avec relevé des symptômes.
- **Arrêter le traitement toujours progressivement** afin de prévenir ou limiter les effets d'un syndrome de sevrage ou un effet rebond, tout particulièrement chez les utilisateurs au long cours.
- **Adapter le rythme de réduction de la posologie à la situation de chaque patient.**
La dose peut par exemple être diminuée de 25 % la 1^{ère} semaine, puis progressivement en respectant des paliers d'une semaine. En cas de difficulté, les paliers peuvent être allongés à 2 semaines ou 1 mois et/ou le pourcentage de réduction de la dose diminué.
La durée du sevrage s'étend habituellement de 4 à 10 semaines, mais peut atteindre plusieurs mois chez les utilisateurs au long cours ou traités à forte dose.
- Mettre en place un **accompagnement régulier par des consultations dédiées**. La première consultation de suivi peut être programmée une semaine après la première diminution de dose, puis à chaque diminution. Il est recommandé d'instaurer un **soutien psychologique**.

Prise en charge des symptômes liés à un syndrome de sevrage, un effet rebond ou une rechute

- **Symptômes sans gravité survenant lors de la phase de décroissance de la dose** (agitation, anxiété, nervosité, céphalées, etc...) : revenir au palier posologique antérieur, puis décroître ensuite plus progressivement les doses.
- **Symptômes sans gravité survenant après l'arrêt complet** : ne surtout pas reprendre le traitement, l'information et le soutien psychologique permettant le plus souvent d'attendre la disparition des signes.
- **Symptômes s'aggravant ou persistant** : réévaluer le diagnostic à la recherche notamment d'un épisode dépressif ou de troubles anxieux caractérisés pour une prise en charge spécifique.
- **Symptômes graves de syndrome de sevrage aux BZD** (confusion, hallucinations, troubles de vigilance, convulsions, coma) : hospitaliser le patient pour un traitement symptomatique.

Suivi après l'arrêt du traitement par clonazépam

Il est recommandé de poursuivre un accompagnement après l'arrêt total du clonazépam par les moyens choisis par le médecin et le patient (consultations, conseils téléphoniques, mails, ...).

- **À court terme** : prévoir une consultation ou un contact téléphonique dans les 15 jours après la dernière prise de clonazépam afin d'évaluer les symptômes liés à l'arrêt et donner une information claire sur ces symptômes et leur évolution.
- **À moyen terme** : proposer un suivi régulier en consultation, tout particulièrement durant les 6 premiers mois qui suivent l'arrêt.

Que proposer après l'arrêt du clonazépam ?

La prise charge des différentes situations pour lesquelles le clonazépam a été arrêté doit s'appuyer sur les recommandations professionnelles et institutionnelles disponibles (voir bibliographie).

- **Les troubles anxieux**
 - La prise en charge des troubles anxieux repose sur une démarche diagnostique. Il est important de distinguer les troubles anxieux caractérisés de l'anxiété normale et des symptômes anxieux.
 - Le traitement des troubles anxieux caractérisés met en jeu des thérapies non médicamenteuses, et le cas échéant des traitements médicamenteux autres que les benzodiazépines.
 - Les benzodiazépines autres que le clonazépam ne sont indiquées que lorsqu'un contrôle rapide des symptômes de l'anxiété est nécessaire. La durée maximale de traitement est de 12 semaines sevrage progressif inclus.

- **Les troubles du sommeil**

- Aucun médicament n'a l'indication « insomnie chronique ».
- L'association de plusieurs médicaments à effet sédatif est à éviter.
- Il est recommandé de rappeler au patient les règles élémentaires de régulation du cycle éveil-sommeil et de l'aider à les appliquer. Un accompagnement non médicamenteux peut être mis en place.

- **La douleur**

- Il n'a jamais été démontré d'action antalgique propre des benzodiazépines.
- La prise en charge des douleurs doit être globale et repose sur l'association de mesures pharmacologiques et non pharmacologiques.
- Plusieurs substances actives ont une AMM dans les douleurs neuropathiques : certains antidépresseurs tricycliques ou inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, certains antiépileptiques, des dispositifs cutanés de lidocaïne ou de capsaïcine.

B I B L I O G R A P H I E

Modalités d'arrêt des benzodiazépines

- Haute Autorité de Santé : Recommandations professionnelles « Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé ». Octobre 2007
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age

Troubles anxieux

- Haute Autorité de Santé : Guide Affection de longue durée : « Affections psychiatriques de longue durée – Troubles anxieux graves » Juin 2007
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_556489/ald-n23-troubles-anxieux-graves?xtmc=Affections_psychiatriques_de_longue_durée_-_Troubles_anxieux_graves&xtcr=3

Troubles du sommeil

- Société de Formation Thérapeutique du Généraliste - Haute Autorité de Santé : Recommandations pour la pratique clinique « Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale ». Décembre 2006
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_522637/prise-en-charge-du-patient-adulte-se-plaignant-d-insomnie-en-medecine-generale
- Haute Autorité de Santé : Programme pilote « Psycho SA - Plaintes du sommeil-Insomnie ». Mise à jour mars 2010
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_937775/psycho-sa-plaintes-du-sommeil-insomnie?xtmc=Plaintes_du_sommeil-Insomnie&xtcr=1
- Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé : « Bien dormir. Mieux vivre. Le sommeil c'est la santé ». 2007
<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1215.pdf>

Douleur

- Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur : Recommandations pratiques « Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur ». *Douleur Evaluation – Diagnostic – Traitement* 2010 ; 11,3-21
<http://www.em-consulte.com/showarticlefile/245051/main.pdf>
- National Institute for Health and Clinical Excellence : Clinical guideline « Neuropathic pain – The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings » Mars 2010
<http://www.nice.org.uk/CG96>
- Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé : « Évaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale ». Octobre 2000
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272123/evaluation-et-prise-en-charge-therapeutique-de-la-douleur-chez-les-personnes-agees-ayant-des-troubles-de-la-communication-verbale
- Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé : « Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire ». Février 1999
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/douleur1.pdf>
- Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur, Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports : « La douleur en questions » Editions novembre 2004 et février 2008
<http://www.cnr.fr/IMG/pdf/Doul2intro.pdf>
- Haute Autorité de Santé : Recommandations professionnelles « Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient » Décembre 2008
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_732257/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient

G R O U P E D E T R A V A I L

L'Afssaps a réalisé cette mise au point en collaboration avec un groupe d'experts :

Présidé par Alain SERRIE (spécialiste de la douleur, Paris), et composé de : Nicolas AUTHIER (psychiatre / pharmacologue, Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance/ Consultation Pharmacodépendance, Clermont-Ferrand), René AZRIA (médecin généraliste, Vetheuil), Mireille BECCHIO (médecin généraliste, Villejuif), Isabelle CIBOIS-HONNORAT (médecin généraliste, Mirabeau), Catherine DEGUINES (Afssaps), Jean-Michel DELILE (psychiatre, Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance, Bordeaux), Nathalie DUMARCET (Afssaps), Françoise LAROCHE (rhumatologue, Paris), Véronique LAVERGNE (Afssaps), Jean-Pierre LEPINE (psychiatre, Paris), Anne MARGOT-DUCLOT (spécialiste de la douleur, Paris), Catherine MESSINA-GOURLLOT (Afssaps), Gérard MICK (neurologue, Voiron), Marie-Laure VEYRIES (Afssaps).

La mise au point a été validée par le Comité de validation du 17 novembre présidé par le Pr. Pierre AMBROSI.

A N N E X E S

Annexe : Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines (ECAB) - Pelissolo A, 1996

Échelle ECAB		
Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (attribuer 1 point en cas de réponse « vrai », sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)		
Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments tranquillisants et/ou somnifères que vous prenez.		
Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.		
Il est indispensable de répondre à toutes les propositions avec une seule réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.		
Nom du médicament concerné :		
	Vrai	Faux
1. Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

Supprimé : ¶
Cette mise au point est disponible sur le site internet : ¶ www.afssaps.fr ¶

Supprimé :Saut de page.....

Supprimé : ¶

Mis en forme : Gauche

Mis en forme : Centré

Supprimé : ¶

Le questionnaire ECAB est constitué de 10 items cotés 1 ou 0. Le score total au questionnaire est obtenu par la somme des points aux différents items. Un score ≥ 6 permet de différencier les patients dépendants des patients non dépendants avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 81 %.

Document à destination du patient

Attribuer 1 point en cas de réponse « vrai »,
sauf à la question 10 (1 point en cas de réponse « faux »)

Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments **tranquillisants** et/ou **somnifères** que vous prenez.

Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.

Il est indispensable de répondre à **toutes** les propositions avec **une seule** réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.

Nom du médicament concerné :

	Vrai	Faux
1. Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

Nom, prénom :

Date :